



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی گیلان
معاونت پژوهشی

فرم پیش نویس طرح پژوهشی*
(PROPOSAL)

عنوان طرح:
بررسی اثر تزریق درون رحمی پلاسمای غنی شده با پلاکت (PRP) در مقابل فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF) در بیمارانی با بیش از دو سیکل ناموفق انتقال جنین با کیفیت خوب و عالی - کارآزمایی بالینی

نام و نام خانوادگی طرح دهندگان :
دکتر مرضیه مهرافزا - دکتر طاهره زارع یوسفی

دانشکده / مرکز تحقیقاتی / واحد :
موسسه فناوری های نوین پزشکی مهر / مرکز تحقیقات باروری مهر

تاریخ پیشنهاد:
۱۳۹۸

* قبل از تکمیل این فرم جزوه دستورالعمل اجرایی طرح پژوهشی را به دقت مطالعه فرمائید.

فرم ارسال طرحهای تحقیقاتی برای بررسی در شورای پژوهشی دانشگاه *

این بخش بوسیله مدیر گروه آموزشی ارائه دهنده طرح تکمیل می شود:

<p>معاون محترم پژوهشی دانشکده/ رئیس مرکز تحقیقات سلام علیکم به پیوست یک فقره پیش نویس طرح تحقیقاتی تحت عنوان بررسی اثر تزریق درون رحمی پلاسمای غنی شده با پلاکت (PRP) در مقابل فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF) در بیمارانی با بیش از دو سیکل ناموفق انتقال جنین با کیفیت خوب و عالی - کارآزمایی بالینی که به وسیله آقای / خانم دکتر مرضیه مهرافزا و دکتر طاهره زارع یوسفی تهیه و تنظیم شده است و در تاریخ در شورای این گروه مورد بررسی و تصویب قرار گرفته است به حضورتان ارسال می شود. خواهشمند است درخصوص قراردادن طرح فوق در دستورکار شورای پژوهشی اقدامات لازم را مبذول فرمایید.</p> <p>مدیر گروه نام و امضا</p>
--

این بخش به وسیله معاون پژوهشی دانشکده یا رئیس مرکز تحقیقات واحد ارائه دهنده طرح تکمیل می شود:

<p>معاون محترم پژوهشی دانشگاه سلام علیکم به پیوست یک فقره پیش نویس طرح تحقیقاتی تحت عنوان بررسی اثر تزریق درون رحمی پلاسمای غنی شده با پلاکت (PRP) در مقابل فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF) در بیمارانی با بیش از دو سیکل ناموفق انتقال جنین با کیفیت خوب و عالی - کارآزمایی بالینی که به وسیله آقای / خانم دکتر مرضیه مهرافزا و دکتر طاهره زارع یوسفی تهیه و تنظیم شده است و در تاریخ در شورای پژوهشی دانشکده / مرکز تحقیقات مورد بررسی و تصویب قرار گرفته است به حضورتان ارسال می شود. خواهشمند است درخصوص قراردادن طرح فوق در دستورکار شورای پژوهشی دانشگاه اقدامات لازم را مبذول فرمایید.</p> <p>سمت : نام و امضا</p>
--

* در مورد واحدهای وابسته به دانشگاه که شورای پژوهشی فعال ندارند نیاز به تکمیل فرمهای بالا نبوده و پیش نویس طرح پژوهشی را با نامه رسمی بالاترین مقام مسئول واحد به معاونت پژوهشی دانشگاه ارسال نمایند.

الف- اطلاعات مربوط به عوامل اجرایی طرح

توجه: چنانچه طرح دهنده بیش از یک نفر باشد لازم است هر کدام از ایشان به طور جداگانه این قسمت را تکمیل کنند.

- ۱- نام و نام خانوادگی طرح دهنده: دکتر مرضیه مهرفزا
- ۲- رتبه علمی: فلوشیپ ناباروری و IVF
- ۳- محل خدمت: موسسه پزشکی مهر
- ۴- نشانی محل خدمت: رشت - بلوار شهید انصاری - خیابان ارشاد - موسسه پزشکی مهر
- ۵- تلفن محل خدمت: ۰۱۳-۳۳۷۶۴۲۷۰
- ۶- نشانی پست الکترونیک: marzieh.mehrafza@gmail.com
- ۷- نشانی یا تلفن برای دسترسی سریع و پیامهای فوری: ۰۹۱۱۱۳۱۰۲۲۷ - ۰۹۱۱۱۳۷۰۹۴۲
- ۸- درجات علمی و سوابق تحصیلی طرح دهنده به ترتیب از لیسانس به بعد ذکر شود

درجه تحصیلی	رشته تحصیلی و تخصصی	دانشگاه یا محل تحصیل	کشور	سال دریافت
دکترا	پزشکی	علوم پزشکی تهران	ایران	۱۳۶۵
تخصص	جراحی زنان و زایمان	دانشگاه تهران	ایران	۱۳۶۹
فلوشیپ	لاپاراسکوپی، هیستروسکوپی و IVF و نازایی	دانشگاه تورنتو	کانادا	۱۳۷۲

- ۹- آیا تا کنون دوره های روش تحقیق را گذرانده اید؟ بلی خیر-- در صورت پاسخ مثبت، جدول زیر را تکمیل فرمایید.

سطح دوره و نوع آموزشهای ارائه شده	تاریخ	محل برگزاری دوره
عادی	۱۳۸۵	دانشگاه علوم پزشکی گیلان
پیشرفته	۱۳۸۶	دانشگاه شهید بهشتی تهران

- ۱- نام و نام خانوادگی طرح دهنده: دکتر طاهره زارع یوسفی
- ۲- رتبه علمی: متخصص زنان
- ۳- محل خدمت: موسسه فن آوریهای نوین پزشکی مهر
- ۴- نشانی محل خدمت: رشت - بلوار شهید انصاری - خیابان ارشاد - موسسه فن آوریهای نوین پزشکی مهر
- ۵- تلفن محل خدمت: ۰۱۳-۳۳۷۶۴۲۷۰
- ۶- نشانی پست الکترونیک: t.z.yousefi@gmail.com
- ۷- نشانی یا تلفن برای دسترسی سریع و پیامهای فوری: 09113348501
- ۸- درجات علمی و سوابق تحصیلی طرح دهنده به ترتیب از لیسانس به بعد ذکر شود

درجه تحصیلی	رشته تحصیلی و تخصصی	دانشگاه یا محل تحصیل	کشور	سال دریافت

۹- آیا تا کنون دوره های روش تحقیق را گذرانده اید؟ بلی -- خیر-- در صورت پاسخ مثبت، جدول زیر را تکمیل فرمایید.

محل برگزاری دوره	تاریخ	سطح دوره و نوع آموزشهای ارائه شده

۱۱ - سابقه طرح‌های تحقیقاتی که طرح دهنده قبلاً در آن همکاری داشته و یا هم‌اکنون در حال اجرا دارد، ذکر شود.

عنوان طرح	محل اجرا	مدت اجرا	وضعیت طرح	نوع همکاری

۱۲ - مشخصات همکاران اصلی طرح :

ردیف	نام و نام خانوادگی	شغل	درجه علمی	نوع همکاری	مهرو امضای همکار
۱	دکتر مرضیه مهرافزا	فلوشیپ IVF و لاپاراسکوپی	متخصص زنان	مجری طرح اول	
۲	دکتر طاهره زارع یوسفی	متخصص زنان، زایمان و نازایی	متخصص زنان	مجری طرح دوم	
۳	غلامرضا پورسیفی	متخصص ژنتیک	دانشجوی PhD	بالینی	
۴	دکتر سحر سقطی جلالی	متخصص زنان، زایمان و نازایی	متخصص زنان	بالینی	
۵	آزاده رئوفی	کارشناس پژوهشی	کارشناس ارشد	نگارش پروپوزال، ورود داده‌ها	
۶	المیرا حسین زاده	کارشناس پژوهشی	کارشناس ارشد	ورود داده‌ها	
۷	ساجده صمدنیا	کارشناس آمار	کارشناس ارشد	آمار	
۸	دکتر احمد حسینی	هیات علمی	استاد	بالینی	

ب - خلاصه ی مشخصات طرح

عنوان طرح : بررسی اثر تزریق درون رحمی پلاسمای غنی شده با پلاکت (PRP) در مقابل فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF) در بیمارانی با بیش از دو سیکل ناموفق انتقال جنین با کیفیت خوب و عالی - کارآزمایی بالینی

مدیر اجرایی طرح : دکتر مرضیه مهرافزا و دکتر طاهره زارع یوسفی
موسسه فناوری های نوین پزشکی مهر / مرکز تحقیقات باروری مهر
گروه : محیط پژوهش : موسسه فن آوری های نوین پزشکی مهر
مدت اجرا : ۱۲ ماه

خلاصه ی بیان مساله و اهداف کاربردی طرح :

علی رغم پیشرفت های صورت گرفته در حوزه تکنیک های کمک باروری، هنوز شکست مکرر لانه گزینی^۱ RIF به عنوان یک مشکل چالش برانگیز مطرح می باشد. تاکنون اتفاق نظری در ارتباط با تعریف واژه RIF وجود ندارد با این وجود، شکست مکرر لانه گزینی، به عدم مشاهده ساک حاملگی به دنبال بیش از سه بار انتقال جنین با کیفیت خوب یا عالی یا پس از انتقال بیش از ده جنین با کیفیت خوب یا عالی در چندین سیکل انتقال جنین اطلاق می گردد.

روش های متعددی جهت درمان RIF پیشنهاد شده است. از جمله این روش ها می توان به تزریق داخل رحمی PRP و G-CSF اشاره کرد. پلاسمای غنی شده با پلاکت (PRP)، بخشی از پلاسمای اتولوگ است که غلظت پلاکت های آن بالاتر از غلظت اولیه است. در واقع، PRP از خون محیطی بدون خطر ابتلا به عفونت ویروسی و واکنش های ایمنولوژیک تهیه می شود. پلاکتها، فاکتورهای رشد مختلف و سیتوکین ها را در گرانول های سیتوپلاسمی خود ذخیره می دارند و در معرض فاکتورهای فعال کننده از قبیل کلژن ماتریکس خارج سلولی تحت اکسیژن قرار خواهند گرفت. در برخی موارد، RIF با اختلال در تنظیم بیان طبیعی و یا عمل سیتوکین های مختلف و همچنین کاهش معنادار در بیان مولکول های خاص اندومتر که حاکی از نقص های کاربردی و مورفولوژیکی است، در ارتباط می باشند. به نظر می رسد که به دنبال فعال سازی پلاکت های PRP، سیتوکین های مختلف و عوامل رشد لازم برای افزایش پذیرش اندومتر و بهبود میزان لانه گزینی، ترشح می شوند.

از دیگر روش های موثر بر RIF، می توان به تجویز فاکتور محرک کلنی - گرانولوسیت اشاره کرد. مطالعات متعدد، اهمیت تزریق زیرجلدی یا داخل رحمی G-CSF را در میزان لانه گزینی و حاملگی در بیماران RIF نشان داده است.

طبق بررسی های ما تاکنون مطالعه ای در خصوص ارزیابی اثر تزریق داخل رحمی PRP در مقابل G-CSF بر نتایج حاملگی در بیماران RIF صورت نگرفته است. در خصوص اهمیت چنین مطالعه ای این نکته قابل اذعان است که علی رغم ارزیابی میزان کارایی هر یک از روش ها، می توان با توجه به شرایط بیمار و صرفه اقتصادی هر کدام از روش ها بهترین تیمار را برای بیمار انتخاب گردد. در مطالعه حاضر، اثر تزریق داخل رحمی PRP در مقابل G-CSF در بیماران RIF در سیکل انتقال جنین فریز مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت.

^۱ . Repeated implantation failure

خلاصه‌ی روش اجرای طرح :

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی بوده و بر روی بیمارانی که جهت دریافت درمان‌های ناباروری به موسسه فن‌آوری‌های نوین پزشکی مهر مراجعه خواهند کرد، انجام می‌گیرد. تصادفی سازی بلوکی با استفاده از نرم افزار sealed envelope با نسبت (۲:۲) صورت خواهد گرفت. امکان کورسازی برای مطالعه حاضر وجود ندارد زیرا جهت تهیه PRP، نیاز به خونگیری می‌باشد.

جمعیت هدف:

زنانی با بیش از دو سیکل ناموفق انتقال جنین خوب و عالی

معیارهای ورود و عدم ورود:

معیار ورود به مطالعه شامل عدم وجود کنتراوندیکاسیون‌های مصرف G-CSF و PRP، عدم وجود دلایلی مبنی بر پاسخ ضعیف تخمدان بر اساس معیارهای بلونیا، سیکل‌های به غیر از PGS/ PGD، عدم وجود نقایص ژنتیکی، سیکل‌هایی بدون تخمک اهدایی و آندومتر یوز شدید. سن زن > 41 سال، عدم وجود ناباروری مردانه شدید.

معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل موارد ذیل می‌باشد: عدم پاسخ تخمدان به تحریک هورمونی، فریز اسپرم، گرید C اندومتر، عدم برگشت جنین از فریز، انتقال جنین دشوار و واکنش آلرژیک به G-CSF. به دنبال تحریک تخمدان و کسب اووسیت‌ها، مراحل ICSI صورت خواهد گرفت. سپس جنین‌های روز سوم تحت کرایوپریزرویشن قرار خواهند گرفت.

آماده‌سازی آندومتر برای انتقال جنین فریز

تمامی بیماران در روز دوم سیکل انتقال جنین فریز تحت اولتراسونوگرافی قرار خواهند گرفت و استرادیول (۴ میلی‌گرم روزانه) و ASA دریافت می‌کنند. از روز ششم، استرادیول ۶ میلی‌گرم روزانه تجویز خواهد شد. پس از مشاهده ≤ 8 Ent میلی‌متر، پروژسترون آغاز می‌گردد. بر اساس سن جنین (۳ تا ۵ روزه) پروژسترون (۴۰۰ میلی‌گرم شیاف، ۱۰۰ میلی‌گرم عضلانی) به مدت ۳ تا ۵ روز تجویز خواهد شد. در صورت نازکی ضخامت آندومتر، دوز استرادیول (به صورت تزریقی یا پماد پوستی) قابل افزایش است.

تزریق درون رحمی PRP:

دو روز قبل از انتقال جنین، خون وریدی محیطی (۸/۵ میلی لیتر) به داخل سرنگ ۱۰ میلی لیتر حاوی ۱/۵ میلی لیتر محلول ضد انعقاد کشیده خواهد شد. طبق دستورالعمل پیشنهادی کیت، آماده سازی ۱/۵ میلی لیتر لئو-PRP با غلظت پلاکت ۴ تا ۵ برابر خون پایه به همراه ۲۰۰۰ لئوسیت / میلی لیتر صورت خواهد گرفت. تزریق داخل رحمی ۱ میلی‌لیتر از لئو-PRP با استفاده از کاتتر IUI به حفره آندومتر صورت خواهد گرفت.

تزریق درون رحمی G-CSF:

در روز شروع پروژسترون، G-CSF $300\mu\text{g}$ به مقدار ۱ میلی‌لیتر با استفاده از کاتتر به حفره آندومتر تزریق خواهد شد.

پیامدهای اولیه

چهارده روز پس از انتقال جنین، در صورت بالا رفتن هورمون βhCG حاملگی بیوشیمیایی به اثبات می‌رسد. پس از گذشت سه هفته از انتقال، حاملگی کلینیکی در صورت مشاهده ساک حاملگی با ضربان قلب به اثبات خواهد رسید و تعداد ساک حاملگی با استفاده از اولتراسون مورد بررسی قرار خواهد گرفت. در صورت ادامه حاملگی بالینی پس از گذشت ۱۲ هفته، حاملگی ادامه‌دار در نظر گرفته خواهد شد.

آنالیزهای آماری

آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ورژن ۲۱ انجام خواهد گرفت. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار و تعداد / درصد ارائه می‌گردد. داده‌هایی با پراکنش نرمال و غیر نرمال با آزمون‌های آماری student t-test و Mann-Whitney test آنالیز خواهند شد. جهت آنالیز داده‌های دووجهی از آزمون χ^2 test استفاده خواهد شد. $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته خواهد شد.

خلاصه‌ی هزینه‌ها

ریال	هزینه‌ی وسایل غیر مصرفی	ریال	هزینه‌ی پرسنلی
ریال	هزینه‌ی مسافرت	ریال	هزینه‌ی آزمایش‌ها و خدمات تخصصی
ریال	هزینه‌های دیگر	ریال	هزینه‌ی مواد و وسایل مصرفی
			جمع کل: (به عدد) ریال
			(به حروف):

ج - اطلاعات مربوط به طرح پژوهشی

۱۳ - عنوان طرح به فارسی :

بررسی اثر تزریق درون رحمی پلاسمای غنی شده با پلاکت (PRP) در مقابل فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF) در بیمارانی با بیش از دو سیکل ناموفق انتقال جنین با کیفیت خوب و عالی - کارآزمایی بالینی

۱۴ - عنوان طرح به انگلیسی :

Evaluation of the effect of intrauterine injection of platelet rich plasma (PRP) versus granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in patients with more than two failed excellent and good quality embryo transfer cycles -clinical trial

۱۵- نوع طرح: بنیادی ■ کاربردی ■ جامعه نگر (HSR)

۱۶ - بیان مساله و ضرورت اجرای طرح : (در صورت نیاز می‌توانید از صفحات اضافه استفاده نمایید. برای ارزیابی بهتر^۲ مستند علمی معتبر و مرتبط با موضوع طرح ضمیمه شود)

علی‌رغم پیشرفت‌های صورت گرفته در حوزه تکنیک‌های کمک باروری، هنوز شکست مکرر لانه‌گزینی^۲ RIF به عنوان یک مشکل چالش برانگیز مطرح می‌باشد. تاکنون اتفاق نظری در ارتباط با تعریف واژه RIF وجود ندارد با این وجود، شکست مکرر لانه‌گزینی، به عدم مشاهده ساک حاملگی به دنبال بیش از سه بار انتقال جنین با کیفیت خوب یا عالی یا پس از انتقال بیش از ده جنین با کیفیت خوب یا عالی در چندین سیکل انتقال جنین اطلاق می‌گردد (۱-۳). دلایل RIF در سه گروه قابل تقسیم بندی می‌باشند: مشکلات رحمی، نقایص جنینی و عواملی با اثرات ترکیبی هر دو.

روش‌های مختلفی جهت افزایش شانس حاملگی در بیماران RIF ارائه شده است که از آن جمله می‌توان به انتقال بلاستوسیت^۴، هچینگ^۵، غربالگری ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی^۶ (PGS)، هیستروسکوپی^۷، برداشت هیدروسالپنکس^۳ و خراش اندومتر^۸ اشاره کرد.

از جمله راه‌های بهبود مشکلات رحمی و پذیرش اندومتر در درمان بیماران RIF، می‌توان به اصلاح پاتولوژی کاویته رحم با روش هیستروسکوپی، میومکتومی، درمان نازکی اندومتر، خراش اندومتر و ایمونوتراپی اشاره کرد (۹). تزریق داخل رحمی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMC)، PRP و G-CSF از دیگر روش‌های پیشنهادی نوین موثر بر نتایج RIF می‌باشند (۱۰).

پلاسمای غنی شده با پلاکت (PRP)، بخشی از پلاسمای اتولوگ است که غلظت پلاکت‌های آن بالاتر از غلظت اولیه است. در واقع، PRP، از خون محیطی بدون خطر ابتلا به عفونت ویروسی و واکنش‌های ایمونولوژیک تهیه می‌شود. بر اساس محتوای لکوسیت و فیبرین، چهار دسته PRP وجود دارد؛ پلاسمای غنی از پلاکت (P-PRP)، پلاسمای غنی از لکوسیت و پلاکت (L-PRP)، فیبرین غنی از پلاکت (P-PRF) و فیبرین غنی از لکوسیت و پلاکت (L-PRF) (۱۱).

از جمله موارد مصرف PRP در درمان بیماری‌های زنان می‌توان به سندرم آشرمن^{۱۲}، مش واژن علامت‌دار^{۱۳}، بهبود زخم بعد از عمل سزارین^{۱۴}، درمان اندومتر نازک به دنبال درمان هورمونی برای انتقال جنین و نارسایی زودرس تخمدان (۱۵) اشاره کرد.

پلاکتها، فاکتورهای رشد مختلف و سیتوکین‌ها را در گرانول‌های سیتوپلاسمی خود ذخیره می‌دارند و در معرض فاکتورهای فعال کننده از قبیل کلاژن ماتریکس خارج سلولی تحت اکسیژن قرار خواهند گرفت. انواع فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها موجود در PRP شامل فاکتور رشد فیبروبلاستی^۱ (FGF)، فاکتور رشد تغییردهنده بتا^۵ (TGF-β)، فاکتور رشد مشتق از پلاکت^۶ (PDGF)، فاکتور رشد شبه انسولین^۱ (IGF-I)، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی^۸ (VEGF)، فاکتور رشد اپیدرمی

2. Repeated implantation failure
3. Pre-implantation genetic screening
4. Fibroblast growth factor
5. Transforming growth factor-β
6. Platelet-derived growth factor
7. Insulin like growth factor-I
8. Vascular endothelial growth factor

(EGF⁹)، فاکتور رشد هپاتوسیت (HGF¹¹) و اینترلوکین ۸ را می‌توان نام برد که مهاجرت سلولی و روند تکثیر و تمایز سلولی را بهبود می‌بخشد (۱۶). در برخی موارد، RIF با اختلال در تنظیم بیان طبیعی و یا عمل سیتوکین‌های مختلف و همچنین کاهش معنادار در بیان مولکول‌های خاص اندومتر که حاکی از نقص‌های کاربردی و مورفولوژیکی است، در ارتباط می‌باشند (۱۷).

تزریق داخل رحمی PRP، نخستین بار توسط Chang و همکارانش (۱۸) در بیماران تحت درمان ناباروری با اندومتر نازک شرح داده شد و گزارش شد که این روش می‌تواند باعث افزایش رشد اندومتر و بهبود نتایج حاملگی در بیماران با ضخامت نازک اندومتر شود. در مطالعه پایلوت Zadehmodares و همکارانش (۱۹) بر روی بیماران با ضخامت نازک اندومتر در سیکل انتقال جنین فریز، اثربخشی PRP در درمان اندومتر نازک در سیکل‌های ART، گزارش شد و نشان داده شد که این روش می‌تواند باعث افزایش رشد اندومتر و بهبود نتایج حاملگی گردد.

در ارتباط با تاثیر PRP در بیماران RIF، در مطالعه‌ای که توسط Nazari و همکارانش (۲۰) صورت گرفت نشان داده شد که تزریق داخل رحمی PRP، میزان حاملگی را در بیماران RIF بهبود می‌بخشد. به نظر می‌رسد که به دنبال فعال‌سازی پلاکت‌های PRP، سیتوکین‌های مختلف و عوامل رشد لازم برای افزایش پذیرش اندومتر و بهبود میزان لانه‌گزینی، ترشح می‌شوند (۲۱).

از دیگر روش‌های موثر بر RIF، می‌توان به تجویز فاکتور محرک کلنی-گرانولوسیت G-CSF¹¹ اشاره کرد. G-CSF، سیتوکینی است که توسط انواع مختلفی از سلول‌ها از جمله دسیدوا (۲۲)، پرزهای کوریونی تروفوبلاست (۲۳)، سلول‌های NK رحمی (۲۴) نیز ساخته می‌شود. حضور گیرنده‌های G-CSF در بافت جفت، سلول‌های تروفوبلاست و سلول‌های اندوتلیال اهمیت این سیتوکین در لانه‌گزینی را نشان می‌دهد (۲۵، ۲۶).

مطالعات متعددی اهمیت تزریق زیرجلدی یا داخل رحمی G-CSF را در میزان لانه‌گزینی و حاملگی در بیماران RIF نشان داده است (۲۷-۲۹). نظرات مختلفی در خصوص اثربخشی تجویز G-CSF داخل رحمی در بیماران با اندومتر نازک وجود دارد. در حالی که برخی حاکی از بهبود نتایج است، سایرین تغییری در نتایج مشاهده نکردند (۳۰، ۳۱).

در مطالعه‌ای که توسط Aleyasin و همکارانش (۲۷) صورت گرفت نشان داده شد که تزریق سیستمیک G-CSF در بیماران RIF، نتایج لانه‌گزینی و حاملگی را بهبود داده است. در مطالعه Davari tanha و همکارانش (۳۲) جهت بررسی اثربخشی تزریق داخل رحمی G-CSF بر میزان لانه‌گزینی و حاملگی در بیماران RIF نشان داده شد که G-CSF می‌تواند منجر به افزایش نرخ لانه‌گزینی و حاملگی بیوشیمیایی در این دسته از بیماران گردد.

در مطالعه گذشته‌نگری که توسط Mehrafza و همکارانش (۳۳) جهت مقایسه نتایج حاملگی در دو گروه از بیماران RIF تحت تزریق داخل رحمی PRP و تزریق سیستمیک G-CSF صورت گرفت نشان داده شد که تزریق داخل رحمی PRP در مقایسه با تزریق سیستمیک G-CSF می‌تواند اثرات مثبت بر نتایج حاملگی داشته باشد. طبق بررسی‌های ما تاکنون مطالعه‌ای در خصوص ارزیابی اثر تزریق داخل رحمی PRP در مقابل G-CSF بر نتایج حاملگی در بیماران RIF صورت نگرفته است. در خصوص اهمیت چنین مطالعه‌ای این نکته قابل اذعان است که علی‌رغم ارزیابی میزان کارایی هر یک از روش‌ها، می‌توان با توجه به شرایط بیمار و صرفه اقتصادی هر کدام از روش‌ها بهترین تیمار را برای بیمار انتخاب کرد. در مطالعه حاضر، اثر تزریق داخل رحمی PRP در مقابل G-CSF در بیماران RIF در سیکل انتقال جنین فریز را مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت.

۱۷- آیا طرح شما در راستای اولویت‌های پژوهشی دانشگاه قرار دارد؟ در صورت پاسخ مثبت عنوان اولویت و زیر مجموعه‌ی مربوطه را نام ببرید: (کتابچه‌ی اولویت‌های پژوهشی در سایت دانشگاه موجود می‌باشد). بلی.

ز. بهداشت باروری ۴۱- ناباروری در استان و راههای درمان آن

۱. در مطالعه کارآزمایی بالینی که توسط Eftekhari و همکارانش (۲۸) با هدف بررسی اثر G-CSF بر نتایج حاملگی در زنان با سابقه RIF صورت گرفت مقدار 0.5 میلی لیتر G-CSF (300 µg/ml) در گروه مداخله به صورت داخل رحمی تزریق شد. نتایج حاملگی بر اساس حاملگی بالینی بین دو گروه مداخله (۴۵ نفر) و کنترل (۴۵ نفر) مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج حاملگی در گروه G-CSF به طور معنی داری بهبود یافت. به این ترتیب نتیجه گیری شد که G-CSF می تواند میزان حاملگی را در بیماران با سابقه RIF افزایش دهد.
۲. در مطالعه کارآزمایی بالینی که با هدف ارزیابی اثر PRP در بهبود میزان حاملگی در بیماران RIF صورت گرفت تعداد ۲۰ خانم با سابقه RIF که کاندید انتقال جنین فریز بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. تزریق داخل رحمی ۰/۵ میلی لیتر PRP، ۴۸ ساعت قبل از انتقال بلاستوسیت صورت گرفت. تعداد ۱۶ مورد حاملگی بالینی ثبت شد که حاملگی آنها ادامه دار نیز بود. بر طبق این مطالعه نتیجه گیری شد که PRP در بهبود نتایج حاملگی در بیماران RIF موثر است (۲۰).
۳. در مطالعه کوهورت گذشته نگر که با هدف مقایسه اثر تزریق داخل رحمی PRP و تزریق سیستمیک G-CSF بر نتایج حاملگی در بیماران با شکست مکرر لانه گزینی صورت گرفت. تعداد ۱۲۳ بیمار با سابقه بیش از دو شکست مکرر در انتقال جنین به دو گروه، تزریق داخل رحمی PRP (۶۷ نفر) و تزریق سیستمیک G-CSF (۵۶ نفر) تقسیم شدند. نتایج حاملگی بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. میزان حاملگی بالینی در گروه PRP از گروه G-CSF به طور معناداری بالاتر بود. به این ترتیب نتیجه گیری شد که تزریق داخل رحمی PRP می تواند تاثیر مثبت بر میزان حاملگی در بیماران RIF در مقایسه با تزریق سیستمیک G-CSF داشته باشد (۳۳).

۱۹ - فهرست منابع مورد استفاده (به ترتیب ورود در متن درج گردد):

۱. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirel A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reproductive biomedicine online*. 2014;28(1):14-38.
۲. Rinehart J. Recurrent implantation failure: definition. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2007;24(7):284-7.
۳. Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2012;29(11):1227-39.
۴. Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Tournaye H, Venetis CA, Fatemi H, Tarlatzis B, et al. Live birth rates after transfer of equal number of blastocysts or cleavage-stage embryos in IVF. A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2007;23(1):91-9.
۵. Technology PCotSfAR, Medicine PCotASfR. The role of assisted hatching in in vitro fertilization: a review of the literature. A Committee opinion. *Fertility and sterility*. 2008;90(5):S196-S8.
۶. Caglar GS, Asimakopoulos B, Nikolettos N, Diedrich K, Al-Hasani S. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in repeated implantation failure. *Reproductive BioMedicine Online*. 2005;10(3):381-8.
۷. Demirel A, Gurgan T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reproductive biomedicine online*. 2004;8(5):590-4.

- ١٨ Potdar N, Gelbaya T, Nardo LG. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online*. 2012;25(6):561-71.
- ١٩ Margalioth E, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Human reproduction*. 2006;21(12):3036-43.
- ٢٠ Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16(1):121.
- ٢١ Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in biotechnology*. 2009;27(3):158-67.
- ٢٢ Aghajanova L, Cedars M, Huddleston H. Platelet-rich plasma in the management of Asherman syndrome: case report. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2018;35(5):771-5.
- ٢٣ Castellani D, Valloni A, Piccirilli A, Galatioto GP, Vicentini C. An innovative approach to treating vaginal mesh exposure after abdominal sacral colpopexy: endoscopic resection of mesh and platelet-rich plasma; initial experience in three women. *International urogynecology journal*. 2017;28(2):325-7.
- ٢٤ Tehranian A, Esfehiani-Mehr B, Pirjani R, Rezaei N, Heidary SS, Sepidarkish M. Application of autologous platelet-rich plasma (PRP) on wound healing after caesarean section in high-risk patients. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2016;18(7).
- ٢٥ Sills ES, Rickers NS, Li X, Palermo GD. First data on in vitro fertilization and blastocyst formation after intraovarian injection of calcium gluconate-activated autologous platelet rich plasma. *Gynecological Endocrinology*. 2018;34(9):756-60.
- ٢٦ Krüger JP, Freymann U, Vetterlein S, Neumann K, Endres M, Kaps C. Bioactive factors in platelet-rich plasma obtained by apheresis. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2013;40(6):432-40.
- ٢٧ Lédée-Bataille N, Bonnet-Chea K, Hosny G, Dubanchet S, Frydman R, Chaouat G. Role of the endometrial tripod interleukin-18,-15, and-12 in inadequate uterine receptivity in patients with a history of repeated in vitro fertilization-embryo transfer failure. *Fertility and sterility*. 2005;83(3):609-14.
- ٢٨ Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(12):2161-6.
- ٢٩ Zadehmodarres S, Salehpour S, Saharkhiz N, Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA assisted reproduction*. 2017;21(1):54.
- ٣٠ Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, Zadehmodarres S, Ajori L. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: a pilot study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2016;14(10):625.
- ٣١ Dimitriadis E, White C, Jones R, Salamonsen L. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation. *Human reproduction update*. 2005;11(6):613-30.
- ٣٢ Duan J-S. Production of granulocyte colony stimulating factor in decidual tissue and its significance in pregnancy. *Osaka City Med J*. 1999;43(2):136-40.

- ۲۳ Shorter S, Vince G, Starkey P. Production of granulocyte colony-stimulating factor at the materno-foetal interface in human pregnancy. *Immunology*. 1992;75(3):468-74.
- ۲۴ Sharma R, Das A. Organ-specific phenotypic and functional features of NK cells in humans. *Immunol Res*. 2014;58(1):125-31.
- ۲۵ Rahmati M, Petitbarat M, Dubanchet S, Bensussan A, Chaouat G, Ledee N. Granulocyte-Colony Stimulating Factor related pathways tested on an endometrial ex-vivo model. *PLoS One*. 2014;9(10):e102286.
- ۲۶ Uzumaki H, Okabe T, Sasaki N, Hagiwara K, Takaku F, Tobita M, et al. Identification and characterization of receptors for granulocyte colony-stimulating factor on human placenta and trophoblastic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(23):9323-6.
- ۲۷ Aleyasin A, Abediasl Z, Nazari A, Sheikh M. Granulocyte colony-stimulating factor in repeated IVF failure, a randomized trial. *Reproduction*. 2016;151(6):637-42.
- ۲۸ Eftekhar M, Miraj S, Mojtahedi MF, Neghab N. Efficacy of Intrauterine infusion of granulocyte colony stimulating factor on patients with history of implantation failure: A randomized control trial. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2016;14(11):687.
- ۲۹ Arefi S, Fazeli E, Esfahani M, Borhani N, Yamini N, Hosseini A, et al. Granulocyte-colony stimulating factor may improve pregnancy outcome in patients with history of unexplained recurrent implantation failure: An RCT. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2018;16(5):299-304.
- ۳۰ Li Y, Pan P, Chen X, Li L, Li Y, Yang D. Granulocyte colony-stimulating factor administration for infertile women with thin endometrium in frozen embryo transfer program. *Reproductive Sciences*. 2014;21(3):381-5.
- ۳۱ Barad DH, Yu Y, Kushnir VA, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, Lee H-J, et al. A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony-stimulating factor in in vitro fertilization cycles: impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates. *Fertility and sterility*. 2014;101(3):710-5.
- ۳۲ Davari-tanha F, Tehraninejad ES, Ghazi M, Shahraki Z. The role of G-CSF in recurrent implantation failure: A randomized double blind placebo control trial. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2016;14(12):737.
- ۳۳ Mehrafza M, Kabodmehri R, Nikpouri Z, Pourseify G, Raoufi A, Eftekhari A, et al. Comparing the Impact of Autologous Platelet-rich Plasma and Granulocyte Colony Stimulating Factor on Pregnancy Outcome in Patients with Repeated Implantation Failure. *Journal of reproduction & infertility*. 2019;20(1):35.

۲۰ - اهداف کلی طرح:

هدف از مطالعه حاضر، بررسی نتایج حاملگی در بیمارانی با بیش از دو سیکل ناموفق انتقال جنین با کیفیت خوب و عالی و تحت تزریق درون رحمی پلاسمای غنی شده با پلاکت (PRP) در مقابل فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF) است.

۲۱ - اهداف ویژه‌ی طرح :

۱. تعیین و مقایسه ضخامت اندومتر در دو گروه PRP و G-CSF.

۲. تعیین و مقایسه گرید اندومتر در دو گروه PRP و G-CSF.

۳. تعیین و مقایسه کیفیت جنین‌های انتقال داده شده در دو گروه PRP و G-CSF.
۴. تعیین و مقایسه درصد لقاح در دو گروه PRP و G-CSF.
۵. تعیین و مقایسه درصد لانه‌گزینی در دو گروه PRP و G-CSF.
۶. تعیین و مقایسه میانگین حاملگی بیوشیمیایی در دو گروه PRP و G-CSF.
۷. تعیین و مقایسه میانگین حاملگی بالینی در دو گروه PRP و G-CSF.
۸. تعیین و مقایسه میانگین حاملگی ادامه‌دار در دو گروه PRP و G-CSF.

۲۲ - اهداف کاربردی طرح :

با توجه به مشکلات فراوان اقتصادی، جسمی و روحی ناشی از سیکل‌های مکرر درمان ناباروری و عدم موفقیت، بر آن شدیم تا به بررسی اثر PRP و G-CSF بر حاملگی در این دسته از بیماران بپردازیم.

۲۳ - فرضیات یا سوالات پژوهش (با توجه به اهداف طرح) :

- $H_{0(a)}$: ضخامت اندومتر در دو گروه PRP و G-CSF متفاوت نیست.
- $H_{1(a)}$: ضخامت اندومتر در دو گروه PRP و G-CSF متفاوت است.
- $H_{0(b)}$: گرید اندومتر در دو گروه PRP و G-CSF متفاوت نیست.
- $H_{1(b)}$: گرید اندومتر در دو گروه PRP و G-CSF متفاوت است.
- $H_{0(c)}$: کیفیت جنین‌های انتقال داده شده در دو گروه PRP و G-CSF متفاوت نیست.
- $H_{1(c)}$: کیفیت جنین‌های انتقال داده شده در دو گروه PRP و G-CSF متفاوت است.
- $H_{0(d)}$: درصد لقاح در دو گروه PRP و G-CSF متفاوت نیست.
- $H_{1(d)}$: درصد لقاح در دو گروه PRP و G-CSF متفاوت است.
- $H_{0(e)}$: درصد لانه‌گزینی در دو گروه PRP و G-CSF متفاوت نیست.
- $H_{1(e)}$: درصد لانه‌گزینی در دو گروه PRP و G-CSF متفاوت است.
- $H_{0(f)}$: حاملگی بیوشیمیایی در دو گروه PRP و G-CSF متفاوت نیست.
- $H_{1(f)}$: حاملگی بیوشیمیایی در دو گروه PRP و G-CSF متفاوت است.
- $H_{0(g)}$: حاملگی بالینی در دو گروه PRP و G-CSF متفاوت نیست.
- $H_{1(g)}$: حاملگی بالینی در دو گروه PRP و G-CSF متفاوت است.
- $H_{0(h)}$: حاملگی ادامه‌دار در دو گروه PRP و G-CSF متفاوت نیست.
- $H_{1(h)}$: حاملگی ادامه‌دار در دو گروه PRP و G-CSF متفاوت است.

۲۴ - نوع مطالعه را مشخص فرمایید:

کارآزمایی بالینی و کارآزمایی نیمه تجربی Quasi experimental - Clinical trial	بوم شناختی (Ecological)
تجربی (Experimental)	توصیفی - مقطعی (Descriptive - Cross sectional)
ارزیابی آزمون‌های تشخیصی (Diagnostic test evaluation)	تحلیلی - مقطعی (Analytic - Cross sectional)
کیفی (Qualitative)	مورد شاهدی (Case Control)
روش‌های متفرقه	همگروهی (Cohort)

۲۵- روش اجرا : (باتوجه به توضیحات راهنمای تکمیل فرم و جدول ۱- از جزوه دستورالعمل اجرایی طرح پژوهشی، موارد لازم برای هرنوع مطالعه را در این قسمت شرح دهید. در صورت نیاز می‌توانید از صفحات اضافه استفاده نمایید.)

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی بوده و بر روی بیمارانی که جهت دریافت درمان‌های ناباروری به موسسه فن‌آوریهای نوین پزشکی مهر مراجعه خواهند کرد، انجام می‌گیرد. تصادفی سازی بلوکی با استفاده از نرم افزار sealed envelope با نسبت (۲:۲) صورت خواهد گرفت. امکان کورسازی برای مطالعه حاضر وجود ندارد زیرا جهت تهیه PRP، نیاز به خونگیری می‌باشد.

جمعیت هدف:

زنانی با بیش از دو سیکل ناموفق انتقال جنین خوب و عالی

معیارهای ورود و عدم ورود:

معیار ورود به مطالعه شامل عدم وجود کنتراندیکاسیون‌های مصرف G-CSF (بیماری سلول داسی شکل، نوتروپنی مزمن، بدخیمی در گذشته یا حال، نارسایی کلیوی، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، پنومونی و عدم تحمل فروکتوز مادرزادی) و PRP (ترومبوسیتوپنی بحرانی، هیپوفیبرینوژنمی، بی‌ثباتی همودینامیک (کلاپس)، سپسیس، عفونت‌های حاد و مزمن، بیماری مزمن کبدی و درمان ضد انعقاد (وارفارین، dabigatran، هپارین))، عدم وجود دلایلی مبنی بر پاسخ ضعیف تخمدان بر اساس معیارهای بلونیا، سیکل‌های به غیر از PGD / PGS، عدم وجود نقایص ژنتیکی، سیکل‌هایی بدون تخمک‌اهدایی، رحم اجاره‌ای و آندومتر یوز شدید. سن زن > 41 سال و عدم وجود ناباروری مردانه شدید. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل موارد ذیل می‌باشد: عدم پاسخ تخمدان به تحریک هورمونی، فریز اسپرم، گرید C اندومتر، عدم برگشت جنین از فریز، انتقال جنین دشوار و حساسیت به G-CSF.

تحریک تخمدان

مهار هیپوفیزی با استفاده از روش آگونیست یا آنتاگونیست GnRH صورت خواهد گرفت. بیماران در روز ۳ سیکل قبلی (قاعدگی خودبهدودی)، OCP را دریافت خواهند کرد و سپس تحت پروتکل کوتاه‌اثر یا طولانی‌اثر آگونیست GnRH یا آنتاگونیست GnRH قرار خواهند گرفت. در روش کوتاه‌اثر، مهار هیپوفیزی از روز ۲۱ سیکل قبلی توسط بوسرلین استات (روزانه ۰/۵ میلی‌گرم، سینفاکت، ایران) آغاز می‌گردد و از روز دوم قاعدگی با دوز کاهش یافته ۰/۲۵ میلی‌گرم تا روز تجویز hCG ادامه خواهد یافت. در روش طولانی‌اثر در روز ۲۱ سیکل قبلی، دکاپیتیل (۱/۸۷۵ میلی‌گرم، Ipsen) تجویز خواهد شد. در سیکل‌های آنتاگونیست GnRH ۰/۲۵ میلی‌گرم ستروتاید روزانه (Switzerland, Serono Merck)، به دنبال مشاهده فولیکول پیشرو به قطر ۱۲ میلی‌متر شروع خواهد شد. تحریک تخمدان از روز دوم سیکل فعلی توسط FSH نوترکیب (Merck Serono, Gonale-F, rFSH) / گنادوتروپین یانسگی انسان (Ferring, Menopur, hMG) با دوز آغازین ۱۵۰ تا ۳۰۰ واحد و بر اساس ذخیره تخمدانی هر فرد القا خواهد گردید. پاسخ تخمدان به تحریکات، از طریق اندازه‌گیری سطح استرادیول سرمی و اولتراسوند مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت. پس از مشاهده حداقل سه فولیکول ۱۸-۲۰ میلی‌متری، تحریک تخمدان متوقف و ۱۰۰۰۰ واحد hCG (Choriomon, IBSA) عضلانی تزریق خواهد شد. پس از گذشت ۳۶-۳۹ ساعت از تجویز hCG، فولیکول‌های تخمدان تحت بیهوشی و با استفاده از سونوگرافی واژینال کسب خواهد شد. در تمامی بیماران عمق رحم نیز مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت.

پس از زدودن سلول‌های کومولوس اطراف اووسیت‌ها مراحل تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) صورت خواهد گرفت. جنین‌ها در روز سوم پس از تزریق، با استفاده از روش کرایوپرزرویشن فریز خواهند شد.

آماده‌سازی اندومتر برای انتقال جنین فریز

تمامی بیماران در روز دوم سیکل انتقال جنین فریز تحت اولتراسونوگرافی قرار خواهند گرفت و استرادیول (۴ میلی‌گرم روزانه) و ASA دریافت می‌کنند. از روز ششم، استرادیول ۶ میلی‌گرم روزانه تجویز خواهد شد.

پس از مشاهده $Ent \leq 8$ میلی‌متر، پروژسترون آغاز می‌گردد. بر اساس سن جنین (۳ تا ۵ روزه) پروژسترون (۴۰۰ میلی‌گرم شیاف، ۱۰۰ میلی‌گرم عضلانی) به مدت ۳ تا ۵ روز تجویز خواهد شد. در صورت نازکی ضخامت اندومتر، دوز استرادیول (به صورت تزریقی یا پماد پوستی) قابل افزایش است. کیفیت اندومتر در روز شروع پروژسترون، بر اساس معیارهای مقابل مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت: اندومتر چند لایه که در نمای اولتراسون به صورت الگوی سه خطی مشاهده گردد به عنوان درجه A، اندومتر غیر چند لایه که در نمای اولتراسون به صورت هموژن مشاهده گردد به عنوان درجه C و الگوی اندومتری حد واسط A و C، با برخی نشانه‌های یک خط مشخص اکوژن مرکزی به عنوان درجه B، در نظر گرفته می‌شود. وضعیت و ضخامت اندومتر از طریق روش اولتراسونوگرافی به صورت یک روز در میان مورد پایش قرار می‌گیرد و در صورت مشاهده گرید C اندومتر، انتقال جنین صورت نخواهد گرفت.

تقسیم‌بندی کیفیت‌های جنین بر اساس معیارهای زیر صورت خواهد گرفت.

کیفیت عالی (A)

روز سوم: ۶ تا ۸ بلاستومر هم سایز با میزان فرگمنتاسیون $\geq 10\%$.

روز پنجم: بلاستوسیست با یک بلاستوسل گسترش یافته، زونای نازک، توده سلولی داخلی واضح با تعداد زیاد سلول که به صورت متراکم و محکم به یکدیگر اتصال یافته‌اند به همراه تعداد زیاد سلول‌های کوچک مشخص که لایه تروفواکتودرم را تشکیل می‌دهند.

کیفیت خوب (B)

روز سوم: ۶ تا ۸ بلاستومر هم سایز یا غیر هم سایز با میزان فرگمنتاسیون 10% تا 20% .

روز پنجم: بلاستوسیست با یک بلاستوسل گسترش یافته، سلول‌های توده سلولی داخلی از نظر سایز بزرگتر بوده و اتصال آن‌ها به یکدیگر شل است. به همراه تعداد کم‌تر سلول‌ها با فضاهای خالی بین سلولی که لایه تروفواکتودرم منسجم را تشکیل نمی‌دهند.

کیفیت ضعیف (C)

تعداد بلاستومرهای کم و غیر هم سایز با فرگمنتاسیون بیش از 20% .

بلاستوسیست با بلاستوسل کوچک، عدم رویت توده سلولی داخلی یا تعداد کم سلول‌های توده سلولی داخلی که قابل تمیز از تروفواکتودرم نمی‌باشد. به همراه تعداد بسیار کم سلول‌های تروفواکتودرم که می‌تواند دژنره هم باشند و لایه تروفواکتودرم منسجم را تشکیل نمی‌دهند.

حداکثر سه جنین از طریق مسیر سرویکال انتقال داده خواهد شد. انتقال جنین با استفاده از کاتتر سافت (cook) و بر اساس عمق رحم (با روش Mock transfer) در یک تا یک و نیم سانتی‌متر فوندوس صورت می‌گیرد. حمایت از فاز لوتئال با استفاده از استروژن و پروژسترون اشاره شده در بالا تا زمان مشاهده قلب جنین ادامه یافته و سپس در طول سه هفته به صورت تدریجی قطع می‌گردد.

تزریق درون رحمی PRP:

دو روز قبل از انتقال جنین، خون وریدی محیطی (۸/۵ میلی لیتر) به داخل سرنگ ۱۰ میلی لیتر حاوی ۱/۵ میلی لیتر محلول ضد انعقاد کشیده خواهد شد. طبق دستورالعمل پیشنهادی کیت (ROOYAGEN)، آماده سازی ۱/۵ میلی لیتر لنفو-PRP با غلظت پلاکت ۴ تا ۵ برابر خون پایه به همراه ۲۰۰۰ لنفوسیت / میلی لیتر صورت خواهد گرفت. تزریق داخل رحمی ۱ میلی لیتر از لنفو-PRP با استفاده از کاتتر صورت خواهد گرفت.

تزریق درون رحمی G-CSF:

در روز شروع پروژسترون، G-CSF ($300 \mu\text{g}$) به مقدار ۱ میلی لیتر با استفاده از کاتتر IUI به حفره اندومتر تزریق خواهد شد.

پیامدهای اولیه

حاملگی بالینی - پس از گذشت سه هفته از انتقال، حاملگی کلینیکی در صورت مشاهده ساک حاملگی با ضربان قلب به اثبات خواهد رسید و تعداد ساک حاملگی با استفاده از اولتراسون مورد بررسی قرار خواهد گرفت. حاملگی ادامه‌دار - ادامه حاملگی پس از گذشت ۱۲ هفته، حاملگی ادامه‌دار در نظر گرفته خواهد شد.

پیامدهای ثانویه

حاملگی بیوشیمیایی - چهارده روز پس از انتقال جنین، در صورت بالا رفتن هورمون β hCG حاملگی بیوشیمیایی به اثبات می‌رسد.

آنالیزهای آماری

آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ورژن ۲۱ انجام خواهد گرفت. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار و تعداد / درصد ارائه می‌گردد. داده‌هایی با پراکنش نرمال و غیر نرمال با آزمون‌های آماری، student t-test و Mann-Whitney test آنالیز خواهند شد. جهت آنالیز داده‌های دوجبهی از آزمون χ^2 test استفاده خواهد شد. $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته خواهد شد.

۲۶- روش محاسبه حجم نمونه و تعداد آن:

بر اساس اختلاف حاملگی بالینی در مقاله Mehrafza و همکارانش (۳۳) و با اطمینان ۰.۹۵، تعداد نمونه ۸۰ نفر در هر گروه می‌باشد.

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 [P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)]}{d^2}$$

$P_1 = 40.3\%$ (درصد حاملگی بالینی در گروه PRP)

$P_2 = 21.4\%$ (درصد حاملگی بالینی در گروه G-CSF)

$\alpha = 0.05$ $z(1-\alpha/2) = 1.96$

$\beta = 0.2$ $z(1-\beta) = 0.84$

$d = P_1 - P_2$

۲۷- ملاحظات اخلاقی:

(تنظیم نمونه فرم رضایت نامه آگاهانه برای طرح های کارآزمایی بالینی و طرح های تحقیقاتی که آزمودنی انسانی دارند ضروری است. برای طراحی این فرم از کدهای ۲۶ گانه اخلاق در تحقیق مندرج در دستورالعمل اجرایی پیش نویس طرح پژوهشی و موارد مورد نیاز برای یک رضایت نامه آگاهانه واقع در سایت دانشگاه علوم پزشکی گیلان / معاونت تحقیقات و فناوری به نشانی www.gums.ac.ir/research بخش کمیته اخلاق منوی آئین نامه ها و دستورالعمل ها استفاده فرمائید).

این تحقیق، با کسب رضایت آگاهانه کتبی و اخذ مجوز از کمیته اخلاق صورت خواهد گرفت. از آنجاییکه در هنگام ارائه ی نتایج تحقیق، از ذکر نام بیماران و سایر اطلاعات شخصی آن ها خودداری می شود و ضمناً، آزمایشات طبق روتین بیمار انجام میشود، انجام این تحقیق از لحاظ اخلاقی با مشکلی مواجه نخواهد بود.

۲۸- محدودیت‌های اجرایی طرح و روش کاهش آنها:

از محدودیت‌های این طرح می‌توان به عدم وجود گروه کنترل اشاره کرد. عدم استفاده از تیمار مناسب برای بیمارانی با چندین سیکل ناموفق، مورد پذیرش اخلاقی نیست، لذا، این تحقیق فاقد گروه کنترل می‌باشد.

۲۹- جدول متغیرها :

ردیف	عنوان متغیر	نقش				نوع و مقیاس				واحد اندازه گیری/حالت	
		مستقل	وابسته	اصلی	زمینه ای	مداخله گر	کمی				کیفی
							پهلوسته	گسسته	اسمی		رتبه ای
۱	شاخص توده بدنی				*				*	لاغر-چاق	کیلوگرم / مترمربع
۲	طول مدت ناباروری				*				*	بر اساس اظهار بیمار	سال
۳	سن زن				*				*	بر اساس اظهار بیمار	سال
۴	سطح پایه AMH				*				*	بر اساس سطح سرمی در روز سوم سیکل قاعدگی	نانوگرم/ میلی لیتر
۵	سطح پایه FSH				*				*	بر اساس سطح سرمی در روز سوم سیکل	میلی واحد/ میلی لیتر
۶	نرخ لقاح				*				*	بر اساس نسبت تعداد کل جنین‌ها/تعداد کل اووسیت‌های کسب شده	درصد
۷	نرخ لانه‌گزینی				*				*	بر اساس نسبت ساک حاملگی مشاهده شده در نمای اولتراسوند به تعداد جنین‌های انتقال داده شده	درصد
۸	نرخ حاملگی بیوشیمیایی				*				*	بر اساس مثبت بودن تست حاملگی	دارد/ندارد
۹	نرخ حاملگی بالینی				*				*	مشاهده ساک حاملگی پس از گذشت شش هفته از انتقال جنین	دارد/ندارد
۱۰	نرخ حاملگی ادامه‌دار				*				*	ادامه حاملگی تا ۱۲ هفته	دارد/ندارد
۱۱	ضخامت اندومتر				*				*	ضخامت اندازه‌گیری شده در نمای اولتراسون	میلی‌متر
۱۲	گرید اندومتر				*				*	در نمای اولتراسون به صورت الگوی سه خطی درجه A، اندومتر غیر چند لایه و هوموژن درجه C و برخی نشانه‌های یک خط مشخص اکوژن مرکزی به عنوان درجه B	A/B/C
۱۳	کیفیت جنین‌های انتقال داده شده				*				*	کیفیت جنین‌ها بر اساس سایز و میزان فرگمنتاسیون بلاستومرها	A/B/C
۱۴	نوع تیمار				*				*	استفاده از تزریق داخل رحمی PRP در مقابل G-CSF	G-CSF/PRP
۱۵											

۳۰- چارچوب گانت:

ردیف	فعالیت‌های اجرایی تحقیق به تفکیک	طول مدت	زمان اجرا به ماه																		
			۱۵-۱۳	۱۲	۱۱	۱۰	۹	۸	۷	۶	۵	۴	۳	۲	۱						
۱	ورود اطلاعات افراد به مطالعه	۱۵ ماه	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■						
۲	تجزیه و تحلیل اطلاعات	۶ ماه										■	■	■	■	■					
۳	ارائه گزارش نهایی	۲ ماه													■	■					
۴																					
۵																					

توجه :

- ۱- زمان طراحی پیش نویس طرح و تکمیل این فرم جزو زمان اجرای طرح محسوب نمی شود.
- ۲- دریافت گزارشها با توجه به چارچوب گانت مصوب صورت می پذیرد. بنابر این لازم است مجری طرح زمان ارائه گزارش‌های طرح را در این جدول مشخص نماید.
- ۳- زمان شروع طرح بعد از تصویب آن، با هماهنگی مدیر اجرایی طرح و حوزه مدیریت امور پژوهشی و از هنگام تامین اعتبار در نظر گرفته می شود.

د- اطلاعات مربوط به هزینه‌ها

۳۱- هزینه‌ی کارمندی (پرسنلی) با ذکر مشخصات کامل و میزان اشتغال هر فرد و حق الزحمه‌ی آن‌ها :

ردیف	نام فرد	رتبه علمی	نوع فعالیت	میزان فعالیت (ساعت)	میزان حق تحقیق به ازای هر ساعت	جمع (ریال)
۱	دکتر مرضیه مهرافزا	فلوشیپ IVF و لاپاراسکوپی	مجری طرح اول			
۲	دکتر طاهره زارع یوسفی	متخصص زنان، زایمان و نازایی	مجری طرح دوم			
۳	غلامرضا پورسیفی	متخصص ژنتیک	بالینی			
۴	دکتر سحر سقطی جلالی	متخصص زنان، زایمان و نازایی	بالینی			
۵	آزاده رئوفی	کارشناس پژوهشی	نگارش پروپوزال، ورود داده‌ها			
۶	المیرا حسین زاده	کارشناس پژوهشی	ورود داده‌ها			
۷	ساجده صمدنیا	کارشناس آمار	آنالیز داده‌ها			
۸	دکتر احمد حسینی	هیات علمی	بالینی			
جمع هزینه های پرسنلی: ریال						

۳۲- هزینه آزمایش‌ها و خدمات تخصصی که توسط دانشگاه ویا دیگر موسسات صورت می گیرد:

موضوع آزمایش یا خدمات تخصصی	مرکز سرویس دهنده	تعداد کل دفعات آزمایش	هزینه برای هر دفعه آزمایش	جمع (ریال)
جمع هزینه های آزمایشها: (به عدد)				(به حروف)
				ریال

۳۳- فهرست وسایلی که باید از اعتبار این طرح از داخل یا خارج کشور خریداری شود:

نام دستگاه	شرکت سازنده	کشور	شرکت فروشنده ایرانی	تعداد لازم	قیمت واحد	قیمت کل
جمع هزینه های وسایل: (به عدد)						(به حروف)
						ریال

۳۴- مواد مصرفی:

نام دستگاه	شرکت سازنده	کشور	شرکت فروشنده ایرانی	تعداد لازم	قیمت واحد	قیمت کل
جمع هزینه های مواد مصرفی:						

۳۵- هزینه های مسافرت:

مقصد	تعداد مسافرت در مدت اجرای طرح و منظور آن	نوع وسیله نقلیه	تعداد افراد	هزینه به ریال
جمع هزینه های مسافرت: (به عدد)				(به حروف)
				ریال

۳۶- هزینه های دیگر:

هزینه های تکثیر اوراق	ریال
سایر موارد	ریال
جمع هزینه های دیگر	ریال

۳۷- جمع هزینه های طرح :

ریال	هزینه‌ی وسایل غیر مصرفی	ریال	هزینه‌ی پرسنلی
ریال	هزینه‌ی مسافرت	ریال	هزینه‌ی آزمایش‌ها و خدمات تخصصی
ریال	هزینه‌های دیگر	ریال	هزینه‌ی مواد و وسایل مصرفی
			جمع کل: (به عدد) ریال
(به حروف) :			

طرح‌های مشارکتی: چند مرکزی داخلی چند مرکزی خارجی

مستندات لازم این‌گونه طرح‌ها براساس بند ۳ - الف دستورالعمل اجرایی ضمیمه شود.

مبلغی که از منابع دیگر کمک خواهد شد (در جداول هزینه‌ها ذکر شود باقیمانده هزینه‌های طرح که تامین آن درخواست می‌شود :

با مطالعه جزوه دستورالعمل اجرایی طرح پژوهشی بدین‌وسیله صحت مطالب مندرج در پیش‌نویس را تأیید نموده و اعلام می‌دارم که این تحقیق صرفاً به

صورت

♦ یک طرح تحقیقاتی در موسسه فناوری‌های نوین پزشکی مهر

♦ بصورت مشترک با

♦ در قالب طرح تحقیقاتی ارائه شده است.

سه‌م طرفین از حقوقی که بواسطه اجرای طرح تحقیقاتی مذکور حاصل می‌گردد به صورت زیر خواهد بود:

نام و نام خانوادگی دکتر مرضیه مهرافزا، دکتر طاهره یوسفی

مهر و امضای مدیر اجرایی طرح